

环境内分泌干扰物健康效应及作用机制研究进展

朱惠刚 王霞 屈卫东* 蒋颂辉

教育部公共卫生安全重点实验室

复旦大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 上海 200032

摘要: 环境内分泌干扰物导致不良健康效应是近年来的研究热点之一。本文从环境内分泌干扰物的概念、来源、分类、对人类和动物的影响和可能的作用机制等方面进行综述, 为环境内分泌干扰物的研究提供参考。

关键词: 环境内分泌干扰物, 受体, 信号传导通路

1992 年英国医生卡尔森根据已有 61 篇流行病学研究得出人类精液质量下降, 精子数量减少的结论。该结果一经发表立即引起全世界的关注和争论。我国 1981 年—1996 年 16 年间公开发表的数据也表明, 男性精子数下降了近 30%。医学专家认为除遗传病、性病、吸毒、酗酒等因素外, 环境污染是引起男性精子质量下降的重要原因之一。

美国环保局将能改变机体内分泌功能, 并对机体、后代或(亚)群引起有害效应的外源性物质命名为内分泌干扰物。“改变”“有害”是指模拟、阻断或激活、抑制内分泌效应, 干扰体内激素的合成、转运及排除等生物过程, 改变神经、免疫和生殖发育系统等正常调控功能。事实上, 环境中的某些化学物质能干扰生物体的正常内分泌功能早在 40 年前即有报道, 近年来进一步明确了这类物质具有类似体内激素或抗体内激素的作用, 可通过食物或生物链进入动物和人体内, 干扰体内正常内分泌物质的合成与代谢, 激活或抑制内分泌系统功能, 对人类、家畜、野生动物的健康和正常繁衍产生影响。EDCs 是继煤炭、石油燃料和汽车尾气污染后的第三代新的环境污染, 目前 EDCs 的研究已成为国际性研究热点, 被美国 EPA 列为目前优先考虑的六大研究方向之一。

环境内分泌干扰物根据来源分为天然的和人工合成的化学物。天然的 EDCs 包括植物激素和真菌激素等。人工合成的化学物主要包括药物(如类固醇类、己烯雌酚、避孕药等)和生产过程中的化学原料、副产物、生产使用过程中的废弃物、城市固体垃圾焚烧、汽车尾气排放、农药的使用、污染物的衍生物和洗涤剂等。1998 年日本对水中污染物的调查表明, 水中主要含有八类内分泌干扰物质, 包括邻苯二甲酸酯类、酚类(烷基酚、双酚 A 和氯酚等)、环氧氯丙烷、有机农药(如除草剂、杀虫剂)等。其他国家的水体调查结果也显示, 环境内分泌干扰物已经进入水体, 并且污染范围还在逐步扩大。环境中的内分泌干扰物广泛存在于水、土壤和大气中, 土壤和大气中的 EDCs 通过各种途径最终均可能进入水体, 因此水体中的 EDCs 种类繁多。虽然由于水体的稀释作用, 各种 EDCs 在水中的浓度可能并不高, 但许多 EDCs 不易降解, 具有生物蓄积性, 除通过直接饮用还可经食物链的生物富集作用进入人体, 经食物链的层层富集, 浓度激增, 从水体到鱼, 其浓度可增加 5000~1 万倍, 甚至数百万倍, 人类摄食鱼类后将对健康产生深远的影响。

EDCs 对动物和人类健康的影响

1. 对动物的影响

环境内分泌干扰物的有害效应最初是从野生动物中观察到的。目前, 在两栖类、鱼类、鸟类和哺乳动物中均观察到环境内分泌干扰物引起的性别比例失调、发育异常和畸形。

两栖类: 除草剂阿托拉辛(atrazine), 在美国、北美、欧洲和亚非地区都广为使用,

用做除草。虽然其毒性较低,但即使于较低剂量,也能阻碍两栖类青蛙正常的性发育,使得雄性变为雌性或变成不雌不雄的“阴阳蛙”,从而造成生物的性别发育障碍。

鱼类:英国科学家经过长期研究发现,生长在受污染水域中的大部分雄性鱼,会变成两性鱼或雌性鱼;近年在伦敦泰晤士河污水流入处随机取部分鱼类,发现雄雌两性生殖器的变性鱼达 40%。美国研究人员发现佛罗里达州阿波普卡湖中鳄鱼数量自从 DDE 泄漏事件后急剧减少,繁殖率明显下降,并发现大部分鳄鱼阴茎长度只有正常长度的 1/4。此外,为防止扇贝类等动物在船底附着,采用烷基锡涂料喷涂船体外部,结果发现附近沿海雄性贝类几尽消失。

鸟类:对食鱼鸟类影响最深。污染物暴露可导致的鸟类因急性中毒而死亡,使鸟类数量下降。北美五大湖地区因曾受到含氯有机化学品污染,20 世纪 60 年代食鱼野生鸟类便出现蛋壳变软、胚胎死亡等生长发育异常问题,导致种群退化,濒临灭绝。这些现象表明环境污染在其中的作用不容忽视。

哺乳动物:主要表现为雄性白鳍豚出现精巢和卵巢同体的现象,在加拿大某些河流湖观察到雄性和雌性同体动物。

2 对人类的影响

迄今为止,内分泌干扰物对人健康影响的直接证据是有限的,但许多研究结果如:人类精子数量减少和质量下降,某些生殖系肿瘤如前列腺癌、睾丸癌和子宫癌的增加,不孕不育症、子宫内膜异位症、乳腺癌等提示上述多种疾病患病率增加可能与化学物的内分泌干扰活性有关。最近研究表明,环境内分泌干扰物还可能与肥胖有关。

美国分析 1973-1991 年间的肿瘤发生率,发现激素依赖性器官的肿瘤发生率明显增加,其中乳腺癌增长 24%,卵巢癌增长 40%,睾丸癌增长 41%,前列腺癌增长 126%。1973-1987 年间,中欧和日本的乳腺癌死亡率增加了 20%。我国 1991-1999 年的资料表明乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌以及睾丸癌肿瘤死亡率高的地区主要分布在工业发达的东部沿海的地区,城市地区这四种内分泌相关肿瘤的死亡密度均显著高于非城市地区。此外,现代胚胎学研究认为 10%畸形儿、低能儿的发生与环境因素有关。

动物实验表明 EDCs 几乎可能引起各种形式的雄性生殖系统发育障碍,除精子生成减少外,还可出现睾丸萎缩、睾丸和副睾重量减轻,生殖细胞、支持细胞及间质细胞数目减少,隐睾、性欲低下、雌性化,甚至发生生殖系统肿瘤。

环境内分泌干扰物作用机制

体内激素按其化学性质分为含氮激素(包括氨基酸衍生物、胺类、肽类和蛋白质类激素)和类固醇激素两大类。不同化学性质的激素作用机制不同,主要包括第二信使学说和基因表达学说两种。大部分含氮激素通过第二信使系统发挥作用,而类固醇激素和小分子的含氮激素(如:甲状腺素)则通过基因表达学说发挥作用。第二信使学说:激素与细胞膜受体结合,激活胞内的第二信使系统,使多种蛋白磷酸化,引起各种生理生化反应。基因表达学说:激素穿透细胞膜,与胞浆受体结合,形成激素—胞浆受体复合物。受体蛋白发生构型变化,从而使激素—胞浆受体复合物获得进入细胞核的能力,由胞浆转移至核内。与核内受体相结合,形成激素—核受体复合物,从而激发 DNA 的转录过程,生成新的 mRNA,诱导蛋白质合成,引起相应的生物效应。

以往对 EDCs 的雌激素、雄激素和甲状腺素等干扰效应研究较多,并侧重于研究 EDCs 与体内激素受体作用,产生“激动或拮抗”的作用。大量研究表明,EDCs 不仅能够干扰类固醇激素而且还能干扰含氮激素正常功能的发挥,EDCs 通过多种作用途径作用与机体的多个部位,不仅能影响激素的作用机制,而且对激素合成、代谢及反馈调节等的作用也是不容忽视的。

1. 与激素受体作用

体内激素是由内分泌腺产生的,在血液中浓度较低,与靶细胞受体结合后发挥对机

体功能的调节作用。许多EDCs具有与天然激素类似的化学结构(如: 甲苯氯、多氯联苯、己烯雌酚等), 可通过与激素受体结合, 模拟激素的作用, 激活受体、引发相应的生物效应, 或阻断以及减少体内激素与受体的结合力和生物活性。前者为激动剂, 后者为拮抗剂。这种作用模式可由于受体后的细胞信号途径不同而不同, 同时也可因影响到下丘脑垂体腺体轴或中枢神经系统的神经递质等改变而不同。EDCs对激素受体的影响包括抑制受体与内源性激素相互作用; 通过受体激活靶基因或抑制靶基因; 占领受体, 但不产生任何作用; 改变激素受体的表达水平。

研究表明, 滴滴涕或甲氧滴滴涕能与雌激素受体(ER)结合, 表现为雌激素样作用, 与孕激素受体结合则发挥抗孕激素效应。滴滴涕及其代谢产物 P,P'-DDE 都可与雄激素受体(AR)竞争性结合, 阻止体内雄激素与 AR 的结合, 从而抑制雄激素活性, 发挥抗雄激素作用。经 48 h 培养后四氯二苯二氧芑(Tetrachlorodienzo-dioxin, TCDD) 可显著提高大鼠卵巢颗粒细胞内的芳香烃受体(AhR) 和 ER β mRNA 水平。有机溶剂乙二醇甲醚(EGME)能够使 ER β 的表达上调。金雀异黄素可以减少雄性大鼠前列腺的 ER α mRNA 和 ER β mRNA 的表达。

2. 调节核受体共激活因子

共激活因子(coactivators)是指一类可以明显提高核受体的转录激活作用的辅助因子。EDCs可影响核受体共激活因子的表达, 如双酚A(BPA)能够使小鼠子宫核受体共激活因子TRAR220的表达上调。EDCs还可通过模拟内源性激素激活各种共激活因子产生相应的激素效应。受体结合蛋白140 (receptor - interacting protein140, RIP140)是一种与 ER 相关的共激活因子, 辛基苯氧(octylphenol, OP), BPA 和 *o,p'*-DDT可模拟雌二醇与RIP140 相互作用, 使ER 依赖的转录活性扩大100 倍。

3. 影响细胞信号传导通路

细胞信号受到环境内分泌干扰物直接作用而产生多种效应。如高水平的滴滴涕(DDD)可以增加细胞内的游离钙浓度, 硫丹可以阻断 γ -氨基丁酸(GABA)介导的氯通道。某些多氯联苯(PCBs)可以影响钙稳态的维持和蛋白激酶C 的活化。过氧化小体增生剂以及有机氯农药可以激活有丝分裂剂活化的蛋白激酶(MAPK)。 β -六六六具有雌激素样作用可能与MAPK 的活化有关。因此, 环境内分泌干扰物可以不通过受体而直接通过细胞信号传导通路发挥作用。

4. 与天然激素竞争血浆激素结合蛋白, 改变天然激素生物利用度

某些 EDCs 对血清白蛋白或性激素结合蛋白(SHBG)有很强亲和力, 通过这种作用, 减少血液激素结合蛋白对天然激素的吸附, 增大天然激素对靶细胞的可得性, 从而增强天然激素的作用。如: 有机氯化物能与血清甲状腺素载体蛋白结合, 增加甲状腺素到达靶细胞的量。天然雌激素 E_2 与 SHBG 的结合能力为 nmol 级, 而人工合成的雌激素药物己烯雌酚(DES)为 mmol 级, 两者相差 10^6 倍。

5. 对下丘脑-垂体-腺体轴的影响

EDCs 可直接或间接作用于下丘脑-垂体-腺体轴, 影响机体内分泌系统的正常调控。研究表明, PCBs 可直接作用于下丘脑视前区合成促性腺激素释放激素(GnRH)的神经元或间接通过神经递质来影响 GnRH 的合成。此外, PCBs 能够对下丘脑-垂体-甲状腺轴的反馈调节产生干扰, 但目前的研究结果不太一致。一些研究指出, 动物暴露 PCBs 后 T_4 水平下降, 同时促甲状腺素(TSH)水平上升, 另外一些研究未发现 TSH 水平的改变。

6. 影响糖类、脂质代谢和脂肪生成

BPA 和 DES 能够影响糖代谢和脂肪代谢。研究表明, 低剂量的 BPA 和 DES 均能诱导胰腺 β 细胞释放胰岛素, 抑制胰腺 α 细胞释放胰高血糖素, 从而影响糖代谢, 糖代谢障碍将导致肥胖。EDCs 可能通过与 ER 和其它核受体(如: PPAR γ 和 RXRs)结

合诱导肥胖。如主要用作船舶防污剂的三丁基锡 (TBT) 能够激活 PPAR γ 和 RXRs 受体, 促进脂肪细胞的分化。EDCs 影响糖类、脂肪代谢, 诱导肥胖的具体机制尚待进一步研究。

7. 直接引起相应器官的损伤

研究表明, 某些 EDCs 可能会直接引起相应靶器官的损伤。如 PCBs 染毒可导致甲状腺组织和超微结构的改变, 主要表现为大鼠甲状腺滤泡细胞的肥大和增生, 滤泡上皮细胞变性, 淋巴细胞浸润, 超微结构可见滤泡细胞胞质内聚集大量的胶体小滴及形态不规则的溶酶体。PCBs 引起甲状腺超微结构的改变与外源性的促甲状腺素、甲状腺素及长期缺碘所致结果截然不同, 提示 PCBs 可能直接造成甲状腺损伤。

8. 直接对基因组 DNA 产生影响

某些物质 EDCs 不与受体结合, 可能通过非配体途径调节靶基因转录。如三氮杂苯类杀虫剂“莠去津”并不与 ER 结合, 却在体外实验中产生类雌激素效应, 它可以通过促进雌二醇 16 位的氧化, 而直接损伤 DNA, 抑制雌激素与 DNA 的结合, 影响雌激素的作用。

9. 多种 EDCs 的协同作用

环境中有多种 EDCs, 实验研究表明单个 EDCs 对生物影响较小, 如果两种或多种 EDCs 同时存在, 则会出现惊人的相加作用。美国图兰大学 Mclachlan 等人在实验中用基因技术对酵母细胞进行改造, 使其细胞膜中带有能对雌激素产生反应的人类受体蛋白质, 将其细胞分别置于雌激素作用较小的狄氏剂、硫丹、毒杀芬和氯丹等杀虫剂中, 发现酵母细胞的受体蛋白几乎没有任何反应, 而放在 4 种杀虫剂混合液中, 其雌激素反应强度可增加 150-1600 倍。

10. EDCs 的低剂量效应

在探讨 EDCs 作用机制时, 还应考虑低剂量效应。研究发现, 某些 EDCs 在低于常规的繁殖和发育毒理学检测规程(美国 EPA 标准)实验剂量下能检测到生物学改变, 即低剂量效应。目前关于 BPA 的内分泌干扰低剂量效应研究较为充分。实验研究表明低于最低可观察到的有害作用剂量(LOAEL)的 BPA 可引起垂体腺增大、附睾缩小、前列腺重量增加, 精子数量下降等损害效应。EDCs 低剂量效应的存在越来越为人们所接受。低剂量效应的解释 (1)EDCs 对机体的作用可能是无阈值的。(2)EDCs 的剂量反应关系呈 U 型曲线, 在低剂量和高剂量时产生效应, 较高剂量下却未见效应。EDCs 低剂量效应的提出对于阐明其健康效应有重要意义, 低剂量效应的作用机制尚有待进一步研究。

EDCs 对机体的影响和内分泌干扰的作用途径是多种多样的, 在研究具体表现形式和作用方式时还应考虑 EDCs 的时间-反应关系, 物种间的差异等。随着研究工作的深入, 必将对 EDCs 的效应和作用机制有更深入的了解。

项目来源: 国家 863 计划重大技术专项资助 (No. 2002AA601130)

作者简介: 朱惠刚 (1934-), 男, 教授。主要从事环境污染对人群健康影响的研究, 特别是水体中化学物对健康的潜在危害。

*: 通讯作者, 通讯地址: 上海市医学院路 138 号 249 信箱, 200032

Tel: 021-54237203 E-mail: wdqu@shmu.edu.cn Fax: 64045165